

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-192107

(43)公開日 平成6年(1994)7月12日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	A C S	8314-4C		
47/12	E	7433-4C		
47/14	E	7433-4C		
47/44	E	7433-4C		
// C 0 7 H 15/256	Z			

審査請求 未請求 請求項の数 4(全 6 頁)

(21)出願番号 特願平4-347158

(22)出願日 平成4年(1992)12月25日

(71)出願人 000144577

株式会社三和化学研究所  
愛知県名古屋市東区東外堀町35番地

(72)発明者 佐 藤 誠  
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

(72)発明者 吉 名 重 亮  
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

(72)発明者 佐 藤 勇 二  
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三和化学研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グリチルリチン経口剤

(57)【要約】

【目的】 小腸上部からの吸収が極めて良好なグリチルリチン経口剤を提供する。

【構成】 グリチルリチン酸及びその塩から選択された主薬を脂肪乳剤又は複合脂質混合体とし、吸収促進剤等を配合し、乾燥粉末とする。さらに常法により成型し、腸溶性被膜で被覆する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 グリチルリチン及びその塩から選択された少なくとも1種を主薬とする経口剤。

【請求項2】 主薬を脂肪乳剤又は複合脂質混合体、又はそれらの乾燥粉末とすることを特徴とする、請求項1に記載の経口剤。

【請求項3】 吸収促進剤として、中鎖脂肪酸及びその塩類及びそのグリセリド又は非イオン系界面活性剤の少なくとも1つを含有させることを特徴とする、請求項1又は2に記載の経口剤。

【請求項4】 主薬及び吸収促進剤の製剤からの放出を、小腸上部にて行うことを特徴とする、請求項1-3のいずれか1つに記載の経口剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、グリチルリチン及びその塩の血中への移行性を大幅に高め、生体内利用率を大きく向上させた経口剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術及びその課題】グリチルリチン及びその塩は、単独もしくはアミノ酸などと配合され、各種の薬理作用例えば抗コルチゾン作用、脱コレステロール作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、胃潰瘍修復作用等を有していることが知られている。グリチルリチン又はその塩（以下、グリチルリチン）を主薬とするグリチルリチン製剤は、主として肝疾患治療用の医薬品として実用に供せられている。

【0003】一般に、急性及び慢性のいかなを問わず肝疾患治療用の医薬品は、比較的長期にわたって薬剤を連続投与することが必要とされる。そして、グリチルリチン経口剤は、患者の通院頻度を減少させ、通院負担を軽減するために開発され使用されているが、市販されている全身作用期待のグリチルリチン経口投与の場合、胃酸による分解や肝臓での初回通過効果による代謝のため、血中への移行性に問題があることが報告（治療学、VOL. 7, No. 5, p. 703 (1981年)）されている。そのため、経口剤に代わる剤形として坐剤が検討（特開平1-294619号）されている。しかし、患者の立場からすれば、効果が確実であれば、坐剤よりも使用しやすい経口剤が望まれている。そして、血中への移行性を改善した経口剤としては、脂肪酸グリセリドの配合及び腸溶性被膜での被覆を施した製剤の報告（特開平3-255037号）がされている。しかし、この製剤は、効果が確定している注射剤の血中濃度に比べ、まだまだ十分な血中移行性を示しているとは考えられない。

## 【0004】

【課題を解決するための手段および作用】そこで、本発明者らは、グリチルリチン及びその塩の経口投与に於ける血中への移行性を改善する方法について鋭意検討した結果、グリチルリチン及びその塩を脂肪乳剤又は複合脂

質混合体、又はそれらの乾燥粉末とし、吸収促進剤として中鎖脂肪酸及びその塩類及びそのグリセリド又は非イオン系界面活性剤の少なくとも1つを含有させ、常法により製剤成型し、更に、製剤を腸溶性被膜で被覆する。即ち、主薬及び吸収促進剤の製剤からの放出を、小腸上部にて行えば、従来の経口剤より極めて優れた吸収性を示すことを見い出した。

【0005】グリチルリチンの塩としては、医薬として許容されるものであればよく、カリウム、ナトリウム、アンモニウム塩などが挙げられる。グリチルリチン及びその塩を脂肪乳剤又は複合脂質混合体、又はそれらの乾燥粉末とすることにより、グリチルリチン及びその塩の存在状態が変化したものと考えられる。

【0006】脂肪乳剤は、従来知られている任意の処方、方法により製造される。例えば、全体の50% (W/V) までの油脂（例えば単純脂質）と油脂に対し重量比で2~70% (W/V) の乳化剤（例えばリン脂質）及び必要に応じて乳化補助剤、安定化剤等を加熱或いは溶媒留去するなどしてグリチルリチンと均一に混合し、適当量の水を加え、通常ホモジナイザー等により均質化することにより製造される。複合脂質混合体は、従来知られている任意の処方、方法により製造される。例えば、複合脂質（例えばリン脂質）及び必要に応じて安定化剤等を加熱或いは溶媒留去するなどしてグリチルリチンと均一に混合し、適当量の水を加え、均質化することにより製造される。

【0007】吸収促進剤として、中鎖脂肪酸及びその塩類としては、例えば、カプリン酸カプリル酸やカプロン酸などの中鎖の脂肪酸のアルカリ金属塩やアルカリ土類金属塩を使用することができる。また、中鎖脂肪酸グリセリドとしては、カプリン酸、カプリル酸、カプロン酸などのモノ、ジ、トリグリセリド等を使用することができる。更に、非イオン系界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル等、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等、蔗糖脂肪酸エステル等を例示することができ、これらは単独で、又は適宜組み合わせて使用することができる。

【0008】腸溶性被膜は、薬剤に通常用いられるものであればよく、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートなどを使用することができる。

【0009】主薬及び吸収促進剤の製剤からの放出は、消化管中、胃より下部であればどこでもよいのではなく、小腸上部にて選択的に行う。

【0010】グリチルリチン及びその塩を、脂肪乳剤又は複合脂質混合体、又はそれらの乾燥粉末とし、吸収促進剤として中鎖脂肪酸及びその塩類又は非イオン系界面

活性剤の少なくとも1つを含有させ、更に、各種の腸溶性被膜で被覆することにより、小腸上部においての吸収に最適な放出制御できる経口製剤が創製できたものと考えられる。

【0011】経口剤の剤形としては、通常の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などが挙げられ、製剤化に際し必要に応じて賦型剤、結合剤、滑沢剤、安定化剤、着色剤等を配合することができる。本発明製剤は、特開平3-255037号よりもグリチルリチン及びその塩の血中への移行性を大幅に高めうる。グリチルリチン含量は薬効が期待できる量であればとくに制限はなく、好ましくは1回量が50~250mgで、1日1~3回投与することができる。

#### 【0012】

【実施例等】次に参考例、製造例及び試験例により本発明を更に詳細に且つ具体的に説明する。製剤の評価試験は、ラットを用いておこなった。

#### 【0013】参考例1

##### 成分

グリチルリチン酸	0.5 g
水	99.5 g
合計	100.0 g

グリチルリチン酸を水に溶解させて、グリチルリチン水溶液（以下、GL水溶液）を得た。

#### 【0014】参考例2

##### 成分

##### 成分

グリチルリチン酸	1 g	1 g
カプリン酸ナトリウム	8 g	4 g
精製卵黄レシチン	4 g	4 g
大豆油	16 g	16 g
水	171 g	175 g
合計	200 g	200 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去する。次に大豆油を加え混合し、水を加えて乳化する。更にカプリン酸ナトリウムを加えて製した。

#### 【0018】製造例2

##### 成分

グリチルリチン酸	1 g
カプロン酸ナトリウム	8 g
精製卵黄レシチン	4 g
大豆油	16 g
水	171 g
合計	200 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去する。次に大豆油を加え混合し、水を加えて乳化する。更にカプロン酸ナトリウムを加えて製し ※

##### 成分

グリチルリチン酸	10 g
カプリン酸ナトリウム	8 g

* グリチルリチン酸	1 g
精製卵黄レシチン	4 g
大豆油	16 g
水	179 g
合計	200 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去する。次に大豆油を加え混合し、水を加えて乳化して製した。

#### 【0015】参考例3

##### 10 成分

グリチルリチン酸	10 g
精製卵黄レシチン	10 g
水	180 g
合計	200 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去する。次に水を加えて製した。

#### 【0016】参考例4

##### 成分

グリチルリチン酸	0.5 g
20 カプリン酸ナトリウム	4.0 g
水	95.5 g
合計	100.0 g

グリチルリチン酸を水に溶解させて、更にカプリン酸ナトリウムを加えて製した。

#### 【0017】製造例1

##### [処方-1] [処方-2]

グリチルリチン酸	1 g	1 g
カプリン酸ナトリウム	8 g	4 g
精製卵黄レシチン	4 g	4 g
大豆油	16 g	16 g
水	171 g	175 g
合計	200 g	200 g

※た。

#### 【0019】製造例3

##### 成分

グリチルリチン酸	1 g
カプリン酸ナトリウム	8 g
精製卵黄レシチン	4 g
大豆油	16 g
40 水	171 g
合計	200 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去する。次に大豆油を加え混合し、水を加えて乳化する。更にカプリン酸ナトリウムを加えて製した。

#### 【0020】製造例4

##### [処方-1] [処方-2]

グリチルリチン酸	10 g	10 g
カプリン酸ナトリウム	8 g	4 g

5

精製卵黄レシチン

10 g

水

172 g

合計

200 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去し、次に水を加え、更にカプリン酸ナトリウムを加えて製した。

## 【0021】製造例5

## 成分

グリチルリチン酸	1 g
カプリン酸ナトリウム	8 g
精製卵黄レシチン	4 g
大豆油	16 g
マンニトール	50 g
水	171 g
合計	250 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去し、次に大豆油を加え混和し、水を加えて乳化する。更にカプリン酸ナトリウム及びマンニトールを加えて溶かした後、乾燥する。次に、常法により顆粒を製し、腸溶性被膜を施し経口製剤とした。

## 【0022】製造例6

## 成分

グリチルリチン酸	10 g
カプリン酸ナトリウム	8 g
精製卵黄レシチン	10 g
マンニトール	50 g
水	172 g
合計	250 g

グリチルリチン酸と精製卵黄レシチンを均一混合溶解し、溶媒を留去し、次に水を加え、更にカプリン酸ナトリウム及びマンニトールを加えて溶かした後、乾燥する。次に、常法により顆粒を製し、腸溶性被膜を施し経口製剤とした。

## 【0023】試験例1

24時間絶食させたラットに参考例1をGLH<sub>2</sub>（グリチルリチン酸）として20mg/Kg、胃内投与又はエーテル麻酔下で腹部を開腹し十二指腸投与後、腹部を縫合し、経時的に頸静脈より採血し、常法により血漿を得た。この血漿中のグリチルリチン酸濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、得られた血漿中濃度からAUC<sub>0-8</sub>〔曲線下面積（Area under the curve）（ $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ ）〕を求めた。そして、注射剤との比較で利用率を算出した。

【0024】結果は、下記に示される通りであり、GL水溶液は、経口投与および十二指腸投与に於いてほんの \*

検 体	投与部位	AUC (利用率)
製造例-1、処方-2	胃	0.9 (0.4%)
製造例-4、処方-1	胃	0.7 (0.3%)
参考例-4	十二指腸	23.5 (10.0%)
製造例-1、処方-2	十二指腸	138.7 (58.8%)

6

\* わずかししか吸収されないことが判明した。

検 体	投与部位	AUC (利用率)
参考例-1	胃	0.4 (0.3%)
参考例-1	十二指腸	4.8 (2.0%)

## 【0025】試験例2

24時間絶食させたラットに参考例2、3をGLH<sub>2</sub>（グリチルリチン酸）として20mg/Kg、エーテル麻酔下で腹部を開腹し十二指腸投与後、腹部を縫合し、経時的に頸静脈より採血し、常法により血漿を得た。この血漿中のグリチルリチン酸濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、AUC<sub>0-8</sub>を求めた。そして、注射剤との比較で利用率を算出した。

【0026】結果は、下記に示される通りであり、グリチルリチン脂肪乳剤及びグリチルリチン複合脂質混合物は、十二指腸投与に於いてわずかししか吸収されないことが判明した。

検 体	投与部位	AUC (利用率)
参考例-2	十二指腸	12.0 (5.0%)
参考例-3	十二指腸	10.8 (4.5%)

## 【0027】試験例3

24時間絶食させたラットに参考例1又は実施例1~4をGLH<sub>2</sub>（グリチルリチン酸）として20mg/Kg、胃内投与又はエーテル麻酔下で腹部を開腹し十二指腸投与後、腹部を縫合し、経時的に頸静脈より採血し、常法により血漿を得た。この血漿中のグリチルリチン酸濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、AUC<sub>0-8</sub>を求めた。そして、注射剤との比較で利用率を算出した。

【0028】結果は、下記に示される通りであり、グリチルリチンはその水溶液、脂肪乳剤又は複合脂質混合物に吸収促進剤を分散させた製剤を胃内に投与しても血中にグリチルリチンをほとんど検出されなかった。また吸収促進剤の効果も認めなかった。グリチルリチンを脂肪乳剤又は複合脂質混合物とし吸収促進剤を分散させた製剤を十二指腸内投与したものは他と比較して非常に高い血漿中グリチルリチンを検出され、吸収が著しく改善された。その改善効果は脂肪乳剤において特に顕著であった。中鎖脂肪酸の吸収促進効果はカプリン酸>カプリル酸>カブロン酸の順で、また吸収改善の効果はその配合量に依存していた。

製造例-1、処方-1  
製造例-4、処方-2  
製造例-4、処方-1  
製造例-2  
製造例-3

十二指腸 224.1 (95.0%)  
十二指腸 34.9 (15.5%)  
十二指腸 58.2 (24.7%)  
十二指腸 28.0 (11.9%)  
十二指腸 91.9 (38.9%)

#### 【0029】試験例4

24時間絶食させたラットにGLH<sub>2</sub>（グリチルリチン酸）として20mg/Kg、実施例5、6を経口投与及び実施例1をエーテル麻酔下で腹部を開腹し十二指腸投与後、腹部を縫合し、経時的に頸静脈より採血し常法により血

\* 漿を得た。この血漿中のグリチルリチン酸濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し、AUC<sub>0-8</sub>を求めた。そして、注射剤との比較で利用率を算出した。

【0030】結果は、下記に示される通りであり、本発

\* 10 明品は、優れた吸収性を示した。

検 体	投与部位	AUC (利用率)
製造例-5	経口	157.6 (66.8 %)
製造例-6	経口	135.5 (57.4 %)
製造例-1、処方-1	十二指腸	224.1 (95.0 %)

※る。

#### 【0031】

【発明の効果】本発明によるグリチルリチン経口剤は、きわめて優れた利用率を示し、従来の経口剤の有していた課題、薬効発現の不確実性及びそれに伴う投与量の増加に起因する副作用の発現を回避することができる。

#### 【0032】

【図面の簡単な説明】

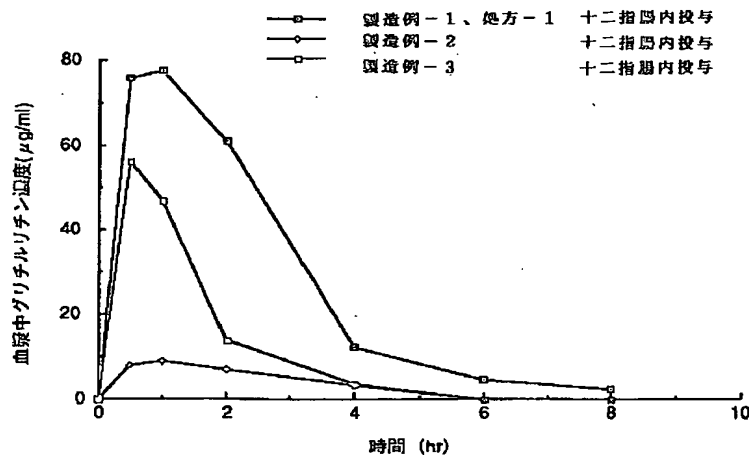
【図1】製造例1・処方1、製造例2及び3をラットに十二指腸投与し、経時的に採血して血漿中におけるグリチルリチンの濃度推移を調べた結果を示すグラフであ

【図2】製造例1・処方1及び2、参考例4をラットに胃内投与または十二指腸投与し、経時的に採血して血漿中におけるグリチルリチンの濃度推移を調べた結果を示すグラフである。

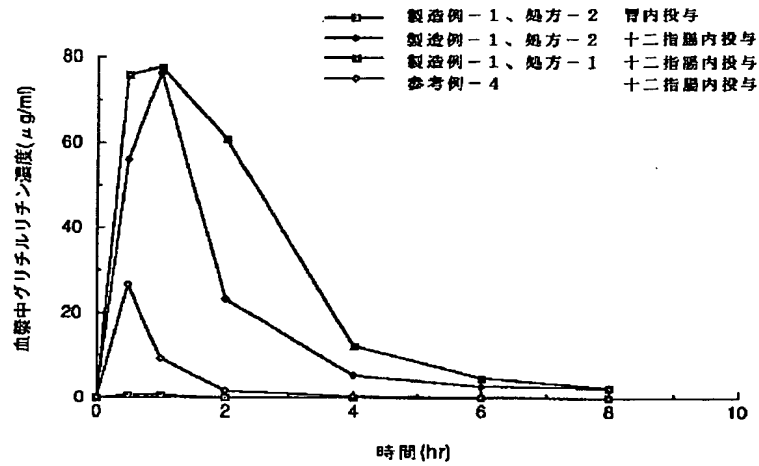
20 【図3】製造例4・処方1、参考例4をラットに胃内投与または十二指腸投与し、経時的に採血して血漿中におけるグリチルリチンの濃度推移を調べた結果を示すグラフである。

※

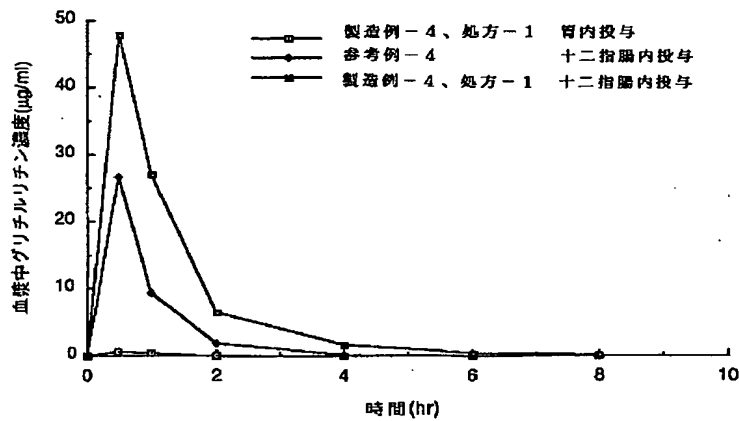
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 栗谷 寿一  
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三  
和化学研究所内

(72)発明者 平出 欽也  
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三  
和化学研究所内

(72)発明者 澤井 喜一  
名古屋市東区東外堀町35番地 株式会社三  
和化学研究所内